

Aus dem Fachbereich 3, Klinikum Charlottenburg
Abteilung Innere Medizin
Schwerpunkt Nephrologie
Leiter: Prof. Dr. med. M. Kessel

Hemmung der tubulären Kreati-
ninsekretion während der Gabe von
Co-trimoxazol
(Trimethoprim-Sulfamethoxazol)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Matthias Bräutigam
aus Jena

1977

Aus dem Fachbereich 3, Klinikum Charlottenburg
Abteilung Innere Medizin
Schwerpunkt Nephrologie
Leiter: Prof. Dr. med. M. Kessel

Hemmung der tubulären Kreati- ninsekretion während der Gabe von Co-trimoxazol (Trimethoprim-Sulfamethoxazol)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Matthias Bräutigam
aus Jena

Referent: Prof. Dr. med. M. Kessel

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. M. Molzahn



**Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin**

Promoviert am: 6. 12. 1977

Inhaltsübersicht

1. Einleitung

- 1.1. Renale Nebenwirkungen von Co-trimoxazol (Trimetho-prim-Sulfamethoxazol): Unterschiedliche Berichte über eine Veränderung der Kreatininclearance und der Kreatininkonzentration im Serum während der Therapie mit Co-trimoxazol
- 1.2. Kreatininkonzentration im Serum und Kreatininclearance als Parameter für die glomeruläre Filtrationsrate

2. Problemstellung

Nierenfunktionseinschränkung durch Co-trimoxazol ?

3. Material und Methoden

- 3.1. Auswahl der Probanden
- 3.2. Co-trimoxazol Langzeitstudie
- 3.3. Co-trimoxazol Kurzzeitstudie
- 3.4. Clearanceprotokoll
- 3.5. Kreatininbestimmung
- 3.6. Inulinbestimmung
- 3.7. Sulfonamidbestimmung
- 3.8. Berechnungen und Statistik
- 3.9. Präparate

4. Ergebnisse

Abfall der Kreatininclearance unter Co-trimoxazol bei unveränderter Inulinclearance

- 4.1. Co-trimoxazol Langzeitstudie
- 4.2. Co-trimoxazol Kurzzeitstudie

4.3. Tubuläre Kreatininsekretion und Clearancequotient unter Co-trimoxazol

5. Diskussion

5.1. Hemmung der tubulären Kreatininsekretion durch Co-trimoxazol, möglicherweise durch den Co-trimoxazolbestandteil Trimethoprim

5.2. Erörterung der bisherigen Arbeiten über die Co-trimoxazolwirkung unter dem Gesichtspunkt, daß Co-trimoxazol die Kreatininsekretion hemmt

5.2.1. Untersuchungen der Co-trimoxazolwirkung an Patienten mit normaler Kreatininkonzentration im Serum

5.2.2. Untersuchungen der Co-trimoxazolwirkung an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

6. Zusammenfassung

7. Anhang

8. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Renale Nebenwirkungen von Co-trimoxazol (Trimethoprim-Sulfamethoxazol): Unterschiedliche Berichte über eine Veränderung der Kreatininclearance und der Kreatininkonzentration im Serum während der Therapie mit Co-trimoxazol

Co-trimoxazol - ein Kombinationspräparat aus Trime-thoprim und dem Sulfonamid Sulfamethoxazol - wurde 1967 in die klinische Therapie eingeführt (7) und hat seitdem eine weite und erfolgreiche Anwendung in der antibak-teriellen Chemotherapie gefunden (4,21,27,38).

Im Jahr 1973 berichteten Kalowski et al. (22) über ei-ne möglicherweise ernste renale Nebenwirkung von Co-tri-moxazol. Bei 16 Patienten mit größtenteils eingeschränk-ter Nierenfunktion beobachteten sie während der Behand-lung mit Co-trimoxazol eine zumeist reversibele Ver-schlechterung der Nierenfunktion. Als Parameter für die Nierenfunktionsverschlechterung werteten sie einen An-stieg der Kreatininkonzentration im Serum und einen Ab-fall der Kreatininclearance; daher schlugen sie vor, die Anwendung von Co-trimoxazol bei Kreatininkonzentrationen über 2 mg/100ml zu vermeiden.

Diese Befunde konnten von Tasker et al. (37) nicht bestätigt werden. In einer prospektiven Studie an 20 Pa-tienten mit Niereninsuffizienz beobachteten sie in 17 Fällen während der Co-trimoxazoltherapie keine Verände-rung der Kreatininkonzentration im Serum. Die Verschlech-

terung der Nierenfunktion in den drei anderen Fällen stand nach ihrer Auffassung nicht in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Co-trimoxazoltherapie. Ähnlich waren die Ergebnisse von Rosenfeld et al. (31), die bei einer Langzeitbehandlung mit Co-trimoxazol (bis zu 400 Tagen) bei 18 Patienten mit neurogener Blasenhypotonie keine Verschlechterung der Nierenfunktion (Kreatininclearance und Kreatininkonzentration im Serum) erkennen konnten.

Horn et al. (17) untersuchten 1975 das Verhalten der Kreatininkonzentration im Serum unter Co-trimoxazol bei einer Gruppe von 81 Patienten mit normalen Kreatininwerten im Serum. In dieser Gruppe zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Serumkreatininkonzentration. Bei einer zweiten Gruppe von 25 Patienten mit pathologisch erhöhten Kreatininwerten zeigte sich jedoch kein Anstieg der Serumkreatininkonzentration unter der Therapie mit Co-trimoxazol. Aufgrund ihrer Befunde sahen sich Horn et al. nicht in der Lage, eine Nierenfunktionsverschlechterung durch Co-trimoxazol nachzuweisen.

Nach Beendigung unserer experimentellen Untersuchungen berichteten Berglund et al. (2) im Dezember 1975 über eine signifikante Erhöhung der Kreatininkonzentration im Serum bei 12 Patienten unter Co-trimoxazol und eine Normalisierung der Werte nach Abschluß der Therapie. Als Ursache vermuteten sie eine Hemmung der tubulären Kreatininsekretion.

1.2. Kreatininkonzentration im Serum und Kreatinin-clearance als Parameter für die glomeruläre Filtrationsrate

Die bisherigen Arbeiten untersuchten die Wirkung von Co-trimoxazol auf die Nierenfunktion mit Hilfe der Kreatininkonzentration im Serum und teilweise auch mit Hilfe der Kreatinin-clearance. Die Kreatininkonzentration im Serum gilt als semiquantitatives Maß für die glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Die theoretische Beziehung für diesen Zusammenhang lautet:

$$\frac{\text{Kreatininproduktion vom Körper}}{\text{renale Ausscheidung}} = \frac{(\text{= } [Kr]_p \cdot \text{GFR})}{\text{= konstant,}}$$

wobei folgende Voraussetzungen erfüllt sein müssen:

1. Kreatinin-clearance = Inulin-clearance = GFR
2. Konstante Kreatininproduktion des Körpers
3. Produktionsrate von Kreatinin = Rate an renal eliminiertem Kreatinin

Über die Problematik dieser Voraussetzungen ist ausführlich berichtet worden (10,15,25,28).

Jones et al. (20) berichteten 1974 über eine weitere Einschränkung dieser Voraussetzungen; sie konnten mit radioaktiv markiertem Kreatinin zeigen, daß bei erhöhten Kreatininkonzentrationen im Serum 15,9 bis 65,7 % des vom Körper produzierten Kreatinins über extrarenale Wege eliminiert werden, wahrscheinlich über den Darm. Den bisherigen Untersuchungen (13,14) war dieser Weg entgangen, weil Kreatinin vollständig durch die Darmflora abgebaut

wird (19,20). Dieser Befund macht eine Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate aus der Kreatininkonzentration im Serum noch schwieriger; immerhin bleibt die Kreatininkonzentration im Serum eine gute Verlaufskontrolle bei intraindividuellen Veränderungen.

Die Kreatininclearance ist ein wesentlich besseres Maß für die glomeruläre Filtrationsrate, dennoch sollte berücksichtigt werden, daß Kreatinin zusätzlich zur glomerulären Filtration tubulär sezerniert wird (26,36), d.h., daß Veränderungen der Kreatininclearance durch alleinige Veränderungen der tubulären Kreatininsekretion möglich sind. Die bisherigen Befunde über den tubulären Transportmechanismus von Kreatinin beim Menschen sind widersprechend. Crawford (6) fand eine Hemmung der tubulären Kreatininsekretion durch hohe Dosen von p-Aminohippursäure (PAH) und Diodrast; Bucht (5) sah eine Hemmung unter Carinamid. Daraus wurde gefolgert, daß Kreatinin möglicherweise durch das Transportsystem für organische Säuren (dazu gehören die obenangegebenen Substanzen) sezerniert wird. Selkurt et al. (33) berichteten 1967 über eine Hemmung der Kreatininsekretion durch Quinidinsulfat¹⁾ und schlossen daraus, daß Kreatinin durch das Transportsystem für starke Basen sezerniert wird. Pitts (26) erscheint dieser Befund einleuchtend, denn Kreatinin ist eine Base, und die Hemmung der Kreatininsekretion durch or-

1) Untersuchungen am Squirrel monkey.

ganische Säuren wie PAH, Diodrast und Carinamid erklärt er als eine unspezifische Hemmung der Kreatininsekretion und nicht als eine kompetetive Hemmung am gemeinsamen Transportsystem.

2. Problemstellung

Nierenfunktionseinschränkung durch Co-trimoxazol ?

Mit dieser Arbeit wurde versucht, folgendes nachzuweisen:

1. Die glomeruläre Filtrationsrate (Inulin-clearance) wird durch Co-trimoxazol nicht verändert.
2. Co-trimoxazol führt - wahrscheinlich durch Hemmung der tubulären Kreatininsekretion - zu einer Verminderung der Kreatininclearance und dadurch zu einem Anstieg der Kreatininkonzentration im Serum.

Der Nachweis wurde mit Hilfe von Clearanceuntersuchungen einmal in einer Langzeitstudie (10-tägige orale Co-trimoxazolgabe) und zum anderen in einer Kurzzeitstudie (intravenöse Co-trimoxazolinfusion) an Probanden ohne Niereninsuffizienz geführt.

3. Material und Methoden

3.1. Auswahl der Probanden

Die Studie wurde an 27 Probanden (20 Frauen und 7 Männer) im Alter von 18 bis 47 Jahren durchgeführt. In die Studie wurden nur Probanden aufgenommen, bei denen in Voruntersuchungen die endogene Kreatininclearance (Mittelwert aus drei 24-Std.-Perioden) über 80 ml/min lag und die Konzentrationsfähigkeit (Quotient aus Harnosmolalität zu Plasmaosmolalität) größer als 2,5 war. Bakteriurie ohne lokale Beschwerden oder Allgemeinerscheinungen, Mikroerythrozyturie und Proteinurie (kleiner als 1 g/die) waren kein Ausschließungsgrund. Eine Sulfonamidallergie wurde jeweils anamnestisch ausgeschlossen.

3.2. Co-trimoxazol Langzeitstudie

Neun Probanden nahmen 10 Tage lang morgens und abends jeweils 2 Tabletten Bactrim^R Roche ein. Am Tag unmittelbar vor der Einnahme (o. Tag) wurden vormittags die Kreatininkonzentration im Serum, die Kreatininausscheidung im Harn, die Inulin- und die Kreatininclearance bestimmt (vgl. Clearanceprotokoll Abschn. 3.4.). Am 10. Tag - nach der morgendlichen Bactrimeinnahme - wurden dieselben Nierenfunktionsparameter erneut und zusätzlich die Sulfonamidkonzentration im Serum bestimmt. Die Probanden erhielten keine weitere Medikation während dieser Studie und waren angehalten, die Dosierung genau zu befolgen.

3.3. Co-trimoxazol Kurzzeitstudie

Versuch: Bei neun weiteren Probanden wurden die Kreatininkonzentration im Serum, die Kreatininausscheidung im Harn, die Inulin- und die Kreatininclearance bestimmt (1. Clearancebestimmung). Unmittelbar danach wurden dieselben Nierenfunktionsparameter unter intravenöser Infusion von Bactrim^R Roche Ampullen nochmal bestimmt (2. Clearancebestimmung). (Vgl. Clearanceprotokoll Abschn. 3.4.) Außerdem wurde noch die Sulfonamidkonzentration im Serum gemessen.

Kontrolle: Das Vorgehen in der Kontrollgruppe von neun weiteren Probanden war identisch, nur enthielt die Infusion anstelle der Bactrim^R Roche Ampullen die entsprechende Dosis Propylenglykoll (Lösungsvermittler von Co-trimoxazol in den Bactrim^R Roche Ampullen).

3.4. Clearanceprotokoll

Vorbereitungen: Zu Hause nahm der Proband ein leichtes Frühstück mit reichlich Flüssigkeit zu sich. Beginn der Untersuchung um 8.00 Uhr. Messung von Gewicht und Größe des Probanden. Anweisung eines ruhigen Raumes mit Bett.

Clearanceuntersuchung

1. Clearancebestimmung:

Beginn, 0 min : Miktion U_0 und Blutentnahme B_0 (Leerwerte)

Äquilibrierungsperiode : Inulin-Initialdosis mit anschließender Inulin-Erhaltungsinfusion
500 ml ungesüßten Tee

nach mindestens 60 min : Miktion bei Harndrang¹⁾ (Zwischenurin, wird verworfen)

1. Clearanceperiode : Blutentnahme B_1
250 ml ungesüßten Tee

nach ca. 105 min : Miktion bei Harndrang U_1

2. Clearanceperiode : Blutentnahme B_2
250 ml ungesüßten Tee

nach ca. 150 min : Miktion bei Harndrang U_2

3. Clearanceperiode : Blutentnahme B_3
250 ml ungesüßten Tee

nach ca. 195 min : Miktion bei Harndrang U_3
Blutentnahme B_4

Bei der Co-trimoxazol Langzeitstudie war die Clearanceuntersuchung hier beendet. Bei der Kurzzeitstudie wurde das Protokoll sofort mit der 2. Clearancebestimmung fortgesetzt.

1) Es wurde kein starres Zeitschema für die Miktionszeitpunkte gewählt, sondern der Proband wurde aufgefordert, die Blase möglichst vollständig (frühestens nach 30 min bis spätestens 60 min nach Beginn einer Clearanceperiode) zu entleeren und die Zeitpunkte genau zu notieren.

nach ca. 195 min : Umsetzen auf Bactrim-Anfangsinfusion (Versuch) oder Propylenglykoll-Anfangsinfusion (Kontrolle), danach folgt die Bactrim-Erhaltungsinfusion (Versuch) oder die Propylenglykoll-Erhaltungsinfusion (Kontrolle). (In beiden Infusionen läuft die Inulin-Erhaltungsdosis mit.)

500 ml ungesüßten Tee

nach ca. 255 min : Miktion bei Harndrang (Zwischenurin, wird verworfen)

4.Clearance-
periode

Blutentnahme B₅

250 ml ungesüßten Tee

nach ca. 300 min : Miktion bei Harndrang U₄

5.Clearance-
periode

Blutentnahme B₆

250 ml ungesüßten Tee

nach ca. 345 min : Miktion bei Harndrang U₅

6.Clearance-
periode

Blutentnahme B₇

250 ml ungesüßten Tee

nach ca. 390 min : Miktion bei Harndrang U₆

Blutentnahme B₈

Dosierungen und Zusammensetzung der Infusionslösungen

Inulin-Initialdosis:

60 mg Polyfruktosan/kg Körpergewicht

Inulin-Erhaltungsinfusion:

16 ml Polyfruktosan 25% + 234 ml NaCl 0,9% pro Stunde mit Infusionspumpe

Bactrim-Anfangsinfusion:

wie Inulin-Erhaltungsinfusion, zusätzlich 0,3 ml Bactrim^R

Ampullen Roche/kg Körpergewicht

Bactrim-Erhaltungsinfusion:

wie Inulin-Erhaltungsinfusion, zusätzlich 7% der Initialdosis von Bactrim

Propylenglykoll-Anfangsinfusion:

wie Inulin-Erhaltungsinfusion, zusätzlich 0,012 ml Propylenglykoll/kg Körpergewicht

Propylenglykoll-Erhaltungsinfusion:

wie Inulin-Erhaltungsinfusion, zusätzlich 7% der Initialdosis von Propylenglykoll

3.5. Kreatininbestimmung

Zur Kreatininbestimmung im Serum und Harn wurde die Methode mit Adsorption des Kreatinins an Lloyd's Reagenz (gereinigte Fullererde) nach den Angaben von Knoll et al. (24) benutzt, dieses Verfahren ist spezifisch für Kreatinin ("wahres Kreatinin"). Durch Adsorption des Kreatinins an Fullererde wird das "wahre Kreatinin" von den anderen Chromogenen (Pseudokreatininen) im Serum getrennt. Nach dieser Trennung wird das allgemein übliche Verfahren, die Reaktion von Kreatinin mit alkalischer Pikratlösung (Jaffèsche Reaktion) angewandt.

Im allgemeinen wird die Kreatininkonzentration im Serum direkt mit der Jaffèschen Reaktion bestimmt, die dabei mitreagierenden Chromogene machen ungefähr 20% der

"Kreatininkonzentration" im Serum aus¹⁾. Deshalb liegen die von uns gefundenen Kreatininkonzentrationen (mit der Methode von Knoll) um ungefähr diesen Prozentsatz unter den üblicherweise gefundenen Normalwerten²⁾.

Die von Knoll angegebene Enteiweißung des Serums mit Wolframat/Schwefelsäure wurde auch für die Harnproben benutzt, um etwaige Störungen der Bestimmung durch Proteinurie auszuschließen. Die Extinktion wurde im Photometer bei 509 nm gemessen.

3.6. Inulinbestimmung

Die Inulinkonzentration im Serum und im Harn wurde mit der Anthron-Methode nach den Angaben von Richterich (29) bestimmt. Nach Enteiweißung mit Trichloressigsäure wurde das Anthron Reagenz (Zusammensetzung nach den Angaben von Richterich) zugegeben und bei 37 °C für ca. 50 min inkubiert. Zur Korrektur für eventuell im Plasma oder Harn vorkommende reaktionspositive Substanzen wurde jeweils ein Nullwert mitgeführt. Die Extinktion wurde im Photometer bei 587 nm gemessen.

- 1) im Mittel 14,2% (10), nicht mehr als 20% (8), ungefähr 25% (36)
- 2) Ein Vergleich fast aller Kreatininbestimmungsmethoden mit den jeweiligen Normalwerten findet sich bei Dubach (11).

3.7. Sulfonamidbestimmung

Die Sulfonamidbestimmung im Serum erfolgte nach den Angaben von Rieder (30). Bei dieser Methode handelt es sich um eine Modifikation der Bratton-Marshall-Reaktion nach vorheriger Hydrolyse zur Bestimmung der Gesamt-Sulfonamidkonzentration. Die Extinktion wurde im Photometer bei 545 nm gemessen.

3.8. Berechnungen¹⁾ und Statistik

Clearanceberechnung:

$$C_X = \frac{[X]_u \cdot \dot{V}_u}{[X]_p}$$

C_X = Clearance der Substanz X (ml/min)

$[X]_u$ = Konzentration der Substanz X im Urin (mg/100ml)

$[X]_p$ = Mittelwert aus den Konzentrationen der Substanz X im Plasma²⁾ (mg/100ml) am Beginn und am Ende der jeweiligen Clearanceperiode

$\dot{V}_u$ = Urinminutenvolumen (ml/min)

Die Werte wurden auf eine Körperoberfläche von 1,73 m² korrigiert; die Körperoberfläche wurde aus Größe und Gewicht der Probanden nach den Angaben von Dubois et al. (12) ermittelt.

1) Sämtliche Berechnungen sind auf zwei Dezimale genauer durchgeführt worden, als dann in den Tabellen und im Text angegeben wurde.

2) Wegen der vernachlässigbaren Unterschiede kann hier auch die Konzentration der Substanz im Serum eingesetzt werden.

Clearancequotient:

Quotient der Clearance der Substanz X zur Inulin-clearance = C_X/C_{In}

Tubuläre Sekretionsrate:

Wenn die Substanz X frei filtrierbar¹⁾ ist und zusätzlich tubulär sezerniert wird, dann ist die tubuläre Sekretionsrate T_X die Differenz aus im Urin ausgeschiedener Rate minus filtrierter Rate (36):

$$T_X = [X]_u \cdot V_u - [X]_p \cdot C_{In}$$

Statistik:

Die Ergebnisse wurden mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen und dem Wilcoxon-Test für zwei Stichproben (ungepaart) geprüft (9,18). Beide Tests haben den Vorteil, daß sie verteilungsfrei sind, d.h. sie setzen keine bestimmte Verteilung der Daten voraus. Als Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau) wurde $p \leq 0,05$ gewählt; mit "signifikant" werden in dieser Arbeit Unterschiede zwischen denjenigen Stichproben bezeichnet, die dieses Signifikanzniveau bei der Prüfung mit den oben genannten Tests erreichen.

1) Die filtrierte Menge entspricht nur dann $[X]_p \cdot C_{In}$, wenn X nicht proteingebunden und frei filtrierbar ist, d.h., wenn die Konzentration von X im Ultrafiltrat derjenigen im Plasmawasser entspricht.

3.9. Präparate

Co-trimoxazol:

Bactrim^R Roche, 1 Tbl.: 80 mg Trimethoprim + 400 mg Sulfamethoxazol

Bactrim Injektionslösung: Antibakterielles Chemotherapeutikum Ro 06-2580/022, 1 Ampulle (5 ml): 80 mg Trimethoprim + 400 mg Sulfamethoxazol in 40 %igem Propylen-glykoll (Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen)

Kreatinin-Standard-Lösung:

100 mg Kreatinin in 100 ml 0,1 N HCl Lösung (ASID-Institut GMBH, München-Lohhof)

Fullererde:

Fullererde rein, gewaschen (Lloyd's Reagenz) (Serva Feinbiochemie, Heidelberg)

Inulin:

Inutest 1 Ampulle (20 ml) enthält 5,0 g wasserlösliches Polyfruktosan, purissimum, pyrogenfrei, in Aqua ad injekt. (Laevosan-Gesellschaft, Linz/Donau)

4. Ergebnisse

Abfall der Kreatininclearance unter Co-trimoxazol
bei unveränderter Inulinclearance

4.1. Co-trimoxazol Langzeitstudie

Die Kreatininclearance lag am 10. Tag der Co-trimoxazolgabe bei den neun Probanden signifikant¹⁾ niedriger, als vor (0. Tag) der Co-trimoxazolgabe; im Mittel um 25 ml/min, das entspricht einem prozentualen Abfall von 18%. Die Kreatininkonzentration im Serum war signifikant angestiegen; im Mittel um 0,15 mg/100ml, das entspricht einem prozentualen Anstieg von 22%. Für die Inulinclearance und die Kreatininausscheidung im Harn ließen sich keine signifikanten Veränderungen nachweisen (vgl. Tab.1, Abschn. 7. Anhang). (Alle Tests auf Signifikanz mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen.) Die Sulfonamidkonzentration²⁾ im Serum lag am 10. Tag bei den neun Probanden zwischen 5,7 und 15,5 mg/100ml, im Durchschnitt bei 9,5 mg/100ml.

4.2. Co-trimoxazol Kurzzeitstudie

Versuch: Während der Infusion von Co-trimoxazol (2. Clearancebestimmung) lag die Kreatininclearance - wie

- 1) Gebrauch des Begriffes "signifikant" in dieser Arbeit vgl. Abschn. 3.8. Statistik.
- 2) Sulfamethoxazol und Trimethoprim haben ähnliche Halbwertszeiten (um 10 Std) (1,23), d.h., die Sulfonamid- und die Trimethoprimkonzentration zeigen bei Gabe von Co-trimoxazol ein paralleles Verhalten.

bei der Langzeitstudie - signifikant niedriger als ohne Co-trimoxazolinfusion (1. Clearancebestimmung); im Mittel um 21 ml/min, das entspricht einem prozentualen Abfall von 13%. Die Kreatininausscheidung im Harn fiel während der Co-trimoxazolinfusion um 0,16 mg/min signifikant ab. Keine signifikanten Veränderungen ließen sich für die Inulinclearance und die Kreatininkonzentration im Serum nachweisen (vgl. Tab.2, Abschn. 7. Anhang). Die Sulfonamidkonzentration im Serum lag während der Co-trimoxazolinfusion zwischen 6,0 und 12,5 mg/100ml, im Mittel bei 8,5 mg/100ml.

Kontrolle: Zwischen der 1. und 2. Clearancebestimmung ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen (vgl. Tab.3, Abschn. 7. Anhang). Alle Tests auf Signifikanz mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen.)

Beim Vergleich der gemessenen Nierenfunktionsparameter zwischen Kontrolle und Versuch mit dem Wilcoxon-Test für zwei Stichproben (ungepaart) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

4.3. Tubuläre Kreatininsekretion und Clearancequotient unter Co-trimoxazol

Die tubuläre Kreatininsekretion und der Clearancequotient (Kreatininclearance/Inulinclearance)¹⁾

¹⁾ Berechnungen vgl. Abschn. 3.8.

sind in der Tab. 4 (vgl. Abschn. 7. Anhang) für die Versuchsabschnitte ohne Co-trimoxazol und für die Abschnitte mit Co-trimoxazol¹⁾ getrennt zusammengestellt. Daraus wird ersichtlich, daß die tubuläre Kreatininsekretion unter Co-trimoxazol von 0,23 mg/min auf 0,10 mg/min zurückging, parallel dazu fiel der Clearancequotient von 1,30 auf 1,10.

1) Die Zusammenfassung der Ergebnisse von Lang- und Kurzzeitstudie erscheint gerechtfertigt, da die Sulfonamidkonzentration (und damit auch die Trimethoprimkonzentration, vgl. Anmerk. 2, S. 18) in beiden Studien in einem übereinstimmenden Bereich lag.

5. Diskussion

5.1. Hemmung der tubulären Kreatininsekretion durch Co-trimoxazol, möglicherweise durch den Co-trimoxazolbestandteil Trimethoprim

Die Wirkung von Co-trimoxazol wurde in einer Langzeitstudie (10-tägige orale Co-trimoxazolgabe) und in einer Kurzzeitstudie (Co-trimoxazolinfusion) untersucht. In beiden Studien fiel die Kreatininclearance um 13 - 18% ab. In der Kurzzeitstudie führte die Einschränkung der Kreatininclearance zu einem Abfall der Kreatininausscheidung im Harn. Dadurch kumuliert Kreatinin im Körper und die Kreatininkonzentration im Serum steigt an. Bei fortdauernder Co-trimoxazolwirkung wird die Kreatininkonzentration im Serum solange ansteigen, bis die Kreatininausscheidung im Harn wieder das Ausgangsniveau erreicht hat¹⁾. Dieser Zustand wurde in der Langzeitstudie erreicht, die Kreatininausscheidung im Harn hatte unter Co-trimoxazol dasselbe Niveau wie vorher, die Kreatininkonzentration im Serum war dabei um 22% erhöht.

Die glomeruläre Filtrationsrate (Inulinclearance) wurde durch Co-trimoxazol nicht verändert. Die Einschränkung der Kreatininclearance kann also nicht durch eine Veränderung der glomerulären Filtrationsrate verursacht worden sein. Wenn man nicht eine Veränderung der freien Filtrierbarkeit von Kreatinin durch Co-trimoxazol annehmen will,

1) vgl. Abschn. 1.2.

dann muß die Einschränkung der Kreatininclearance auf eine Verminderung des tubulär sezernierten Kreatinins zurückgeführt werden. In der Literatur wird der tubulär sezernierte Anteil der Kreatininausscheidung mit 20% (entspricht einem Clearancequotienten von 1,25) bis 29% (Clearancequotient 1,4) angegeben (6,34). Unter Co-trimoxazol fiel der tubulär sezernierte Anteil des ausgeschiedenen Kreatinins von 23% (Clearancequotient 1,30) auf 9% (Clearancequotient 1,10) deutlich ab. Berechnet man die tubuläre Sekretion von Kreatinin, dann erkennt man ebenfalls eine deutliche Hemmung der tubulären Kreatininsekretion durch Co-trimoxazol (vgl. Tab.4, Abschn. 7. Anhang).

Berglund et al. (2) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. In Clearanceuntersuchungen an zwei Probanden fanden sie am 1., 5. und 12. Tag unter 2x2 Tabl. Co-trimoxazol/die einen Abfall der Kreatininclearance; die glomeruläre Filtrationsrate blieb dabei unverändert¹⁾. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen sahen sie gleichzeitig (am 1., 5. und 10. Tag) einen Abfall der Kreatininausscheidung im Harn.

1) In einem editoriiellen Kommentar zu Berglunds Arbeit wurde aus Berglunds Daten der Clearancequotient unter Co-trimoxazol berechnet: $C_{Kr}/C_{In} < 1$; daraus wurde geschlossen, daß Kreatinin unter Co-trimoxazol tubulär resorbiert (!) wird. Wir können dieser Interpretation nicht folgen, denn die Kreatininkonzentration im Serum wurde mit einer unspezifischen Methode (Autoanalyzer, Jaffésche Reaktion) bestimmt. Mit dieser Methode wird die Kreatininkonzentration im Serum überschätzt und die Kreatininclearance dadurch unterschätzt (vgl. Abschn. 3.5.).

Sie interpretierten diese Befunde als einen Hinweis auf eine Hemmung der tubulären Kreatininsekretion durch Co-trimoxazol. Diese Interpretation erscheint uns unverständlich, da nach 24 Stunden unter Co-trimoxazol (auch nach den Befunden von Berglund et al.) sicherlich ein Gleichgewicht zwischen Kreatininproduktion und renaler Kreatininausscheidung erreicht ist, d.h. die Kreatininkonzentration im Serum steigt nicht weiter an und die Kreatininausscheidung im Harn hat das Ausgangsniveau wieder erreicht.

Berglund et al. gingen in einem weiteren Experiment der Frage nach, welcher der beiden Wirkstoffe im Co-trimoxazol die tubuläre Kreatininsekretion hemmen könnte. An zwei Probanden erhöhten sie die Kreatininkonzentration im Serum auf ungefähr das 10-fache des Normalwertes durch orale Gabe von Kreatinin. Bei zusätzlicher Gabe von Trimethoprim allein sahen sie höhere Kreatininkonzentrationen im Serum im Vergleich zur Kreatiningabe ohne Trimethoprim; die Iothalamatclearance (glomeruläre Filtrationsrate) blieb unverändert.

Aufgrund dieser hinweisenden Untersuchungen von Berglund et al. halten wir es für wahrscheinlich, daß Trimethoprim für die Hemmung der tubulären Kreatininsekretion verantwortlich ist. Außerdem spricht dafür, daß unseres Erachtens bisher keine Berichte über eine Beeinflussung der Kreatininausscheidung durch Sulfonamide bekannt geworden

sind. Theoretisch erscheint eine kompetitive Hemmung der Kreatininsekretion durch Trimethoprim möglich; Kreatinin wird wahrscheinlich über ein Transportsystem für Basen transportiert¹⁾ und Trimethoprim ist eine schwache Base. Bei zwei weiteren Substanzen (Emepronium Bromide (32) und Amiloridum (16), ebenfalls Basen) ist bisher über eine Erhöhung der Kreatininkonzentration im Serum - ohne Einschränkung der glomerulären Nierenfunktion - berichtet worden.

5.2. Erörterung der bisherigen Arbeiten über die Co-trimoxazolwirkung unter dem Gesichtspunkt, daß Co-trimoxazol die Kreatininsekretion hemmt

In den bisherigen Arbeiten wurde die Co-trimoxazolwirkung auf die Nierenfunktion mit Hilfe der Kreatininkonzentration im Serum und teilweise mit Hilfe der Kreatininclearance untersucht. Wenn feststeht, daß Co-trimoxazol (bzw. Trimethoprim) die tubuläre Kreatininsekretion hemmt, können die Kreatininclearance und die Kreatininkonzentration im Serum nur noch bedingt als Maß für die glomeruläre Filtrationsrate gelten. In der Tab. 5 (vgl. Abschn. 7. Anhang) sind die Ergebnisse der verschiedenen Autoren über die Kreatininkonzentration im Serum, in der Tab. 6 (vgl. Abschn. 7. Anhang) über die Kreatininclearance unter Co-trimoxazol zusammengestellt. Diese Arbeit

1) vgl. Abschn. 1.2.

ten lassen sich in eine Gruppe von Patienten mit normaler Kreatininkonzentration im Serum und in eine zweite Gruppe von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einteilen.

5.2.1. Untersuchungen der Co-trimoxazolwirkung an Patienten mit normaler Kreatininkonzentration im Serum

Einen übereinstimmenden Anstieg der Kreatininkonzentration im Serum finden wir bei Horn et al. (a) von 12,2% (17), bei Berglund et al. von 25,9% (2) und in unserer Langzeitstudie von 21,7% (Tab.5), die daraus berechnete Einschränkung der Kreatininclearance¹⁾ liegt bei 11%, 21% und 18%, d.h. etwa im Bereich der Ergebnisse mit direkter Bestimmung der Kreatininclearance: Berglund 15%, unsere Langzeitstudie 18% und unsere Kurzzeitstudie 13% (Tab.6).

Im Gegensatz dazu fanden Rosenfeld et al. (31) bei Messungen der Kreatininkonzentration im Serum und der Kreatininclearance nach 60-90 tägiger Co-trimoxazoltherapie keine Veränderungen (Tab.5 und Tab.6). Zwei Gründe führten wahrscheinlich zu diesem unterschiedlichen Er-

1) Die Berechnung geht von der Konstanz der Kreatininausscheidung im Harn aus (Problematik vgl. Abschn. 1.2.), dann ist:

$$Kr_{p1} \cdot CKr1 \text{ (1 } \hat{=} \text{ vor Co-trimoxazol)} = Kr_{p2} \cdot CKr2 \text{ (2 } \hat{=} \text{ während Co-trimoxazol)},$$

daraus läßt sich dann der prozentuale Abfall der Kreatininclearance berechnen.

gebnis. Zum einen wurde die Co-trimoxazoldosis nach 10 Tagen auf die Dauerdosis von 2x1 Tabl./die gesenkt, zum anderen wurden die Messungen "am Ende der Therapie" durchgeführt¹⁾. Von daher ist es sehr gut möglich, daß die Co-trimoxazolkonzentration im Serum (Halbwertszeit ca. 10 Std²⁾) zum Zeitpunkt der Messung so niedrig lag, daß die tubuläre Kreatininsekretion kaum noch gehemmt wurde.

5.2.2. Untersuchungen der Co-trimoxazolwirkung an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Kalowski et al. (22), Tasker et al. (37) und Horn et al. (b) (17) untersuchten die Wirkung von Co-trimoxazol an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Kalowski et al. fanden eine Einschränkung der Kreatininclearance, die mit 59% deutlich über unseren Beobachtungen lag; dagegen sahen Tasker et al. und Horn et al. keine Änderung der Nierenfunktion während der Co-trimoxazoltherapie (Tab.5 und Tab.6). Diese gegensätzlichen Ergebnisse verdeutlichen die Hauptproblematik der Untersuchungen an niereninsuffizienten Patienten, nämlich den weiteren Verlauf der Nierenfunktion ohne eine Therapie mit Co-trimoxazol vorherzusagen. Bei jeder Änderung der Nierenfunktion - Verschlechterung oder Verbesserung - besteht immer die

- 1) Rosenfeld et al. machten keine Angabe über die Kreatininclearancebestimmungsmethode, wahrscheinlich endogene 24-Std-Bestimmung.
- 2) vgl. Anmerkung 2, S. 18.

Frage, ob ein ursächlicher Zusammenhang mit der Co-trimoxazoltherapie vorliegt.

Tasker et al. haben versucht, ihre Untersuchungen an niereninsuffizienten Patienten mit stabiler Nierenfunktion durchzuführen. Dennoch fanden sie bei drei Patienten während ihrer Untersuchungen eine Verschlechterung der Nierenfunktion, die sie dann - mit guten Gründen - nicht auf die Co-trimoxazoltherapie zurückführten und von der Studie ausschlossen. Mit dem gleichen Argument läßt sich fragen, ob es bei einigen Patienten nicht auch eine Verbesserung der Nierenfunktion gegeben hat, die dann gleichfalls zum Ausschluß geführt haben müßte¹⁾.

Horn et al. untersuchten in ihrer Studie gleichzeitig eine Kontrollgruppe von 24 niereninsuffizienten Patienten, die ein ähnliches Niveau der Kreatininkonzentration im Serum wie die Versuchsgruppe mit Co-trimoxazol hatte. Bei ihrer Kontrollgruppe fiel die Kreatininkonzentration im Serum während der 10-tägigen Placebogabe um 0,57 mg/100ml ab, während die Kreatininkonzentration in der Versuchsgruppe unter Co-trimoxazol nur um 0,20 mg/100ml abfiel (Tab.5). Geht man davon aus, daß die Kontrollgruppe den Verlauf der Niereninsuffizienz bei dem Patientengut von

1) Für einen Patienten fanden Tasker et al. während der Untersuchung einen Abfall der Kreatininkonzentration im Serum von 8,5 auf 6,5 mg/100ml.

Horn ohne Co-trimoxazol wiedergibt¹⁾, dann muß der geringere Abfall der Kreatininkonzentration im Serum unter Co-trimoxazol als ein relativer Anstieg gewertet werden. Wenn man aus diesem relativen Anstieg die Einschränkung der Kreatininclearance berechnet, ergibt sich eine Einschränkung von ca. 10%, was den Ergebnissen von Horn in der Gruppe ohne Nierenfunktionseinschränkung entspricht.

Aufgrund dieser Überlegungen meinen wir, daß Co-trimoxazol auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die tubuläre Kreatininsekretion hemmt²⁾. Der Nachweis dieses Effektes, besonders wenn er nur durch die Kreatininkonzentration im Serum oder die Kreatininclearance geführt werden soll, wird durch die Überlagerung von der Co-trimoxazolwirkung auf die tubuläre Kreatininsekretion mit den spontanen Veränderungen der glomerulären Nierenfunktion erschwert, da von beiden die Kreatininclearance und damit die Kreatininkonzentration im Serum beeinflusst wird.

Die von Kalowski et al. retrospektiv beobachtete Einschränkung der Kreatininclearance um 59% ist sicherlich

- 1) Dies scheint durchaus möglich: Besserung der Nierenfunktion (auch der kardialen Funktion) während eines Krankenhausaufenthaltes.
- 2) Natürlich muß man berücksichtigen, daß bei einer Niereninsuffizienz auch die tubuläre Funktion und damit auch die Kreatininsekretion von vornherein schon geschädigt sein kann. Jedenfalls nähert sich die Kreatininclearance der Inulinclearance bei Filtrationsraten unter 20 ml/min an (36).

nicht durch eine Hemmung der tubulären Kreatininsekretion allein verursacht, vielmehr muß es zu einer schweren Veränderung der glomerulären Nierenfunktion gekommen sein.

Zusammenfassend glauben wir sagen zu können, daß Co-trimoxazol bei nierengesunden und bei niereninsuffizienten Patienten die tubuläre Kreatininsekretion hemmt. Bei Veränderungen der Kreatininkonzentration im Serum oder der Kreatininclearance während der Therapie mit Co-trimoxazol muß diese Nebenwirkung berücksichtigt werden, d.h. die Kreatininkonzentration und die Kreatininclearance sind bei einer Co-trimoxazoltherapie als Parameter für die glomeruläre Nierenfunktion nur bedingt geeignet. Dabei sollte jedoch im Auge behalten werden, daß die tubuläre Kreatininsekretion kaum mehr als 20% der Kreatininclearance ausmacht; Verschlechterungen der Nierenfunktion - gemessen mit der Kreatininkonzentration im Serum oder der Kreatininclearance - über diesen Wert hinaus, müssen in jedem Fall mit einer Verschlechterung der glomerulären Nierenfunktion erklärt werden.

6. Zusammenfassung

Von verschiedenen Autoren (2,17,22) ist eine Erhöhung der Kreatininkonzentration im Serum während der Therapie mit Co-trimoxazol beobachtet worden.

In unserer Arbeit wurde mit Hilfe von Clearancebestimmungen untersucht, inwieweit diese Erhöhung der Kreatininkonzentration im Serum durch Veränderungen der glomerulären Funktion oder durch Beeinflussungen des tubulären Kreatinintransports zu erklären sind.

Bei neun Probanden wurden die Inulin- und die Kreatininclearance, die Kreatininkonzentration im Serum und die Kreatininausscheidung im Harn vor - und am 10. Tag - der Verabreichung von Co-trimoxazol bestimmt. Die Kreatininclearance war am 10. Tag mit 18% signifikant ($p \leq 0,05$) erniedrigt, die Kreatininkonzentration mit 20% signifikant ($p \leq 0,05$) erhöht. Die Inulinclearance zeigte keine signifikanten Veränderungen. Bei neun weiteren Probanden wurden die obengenannten Nierenfunktionsparameter vor und während der Infusion von Co-trimoxazol bestimmt. Die Kreatininclearance fiel um 13% signifikant ($p \leq 0,05$) ab, die Inulinclearance blieb unverändert. In einer Kontrollgruppe zeigten sich während der "Placebo"-Infusion keine Veränderungen der Nierenfunktionsparameter.

Aus diesen Ergebnissen schließen wir, daß Co-trimoxazol die tubuläre Kreatininsekretion hemmt, das bedeutet,

daß die Kreatininclearance und die Kreatininkonzentration im Serum während der Therapie mit Co-trimoxazol als Parameter für die glomeruläre Nierenfunktion ungeeignet sind.

Unter diesem Gesichtspunkt wurden die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse aus der Literatur diskutiert. Sowohl bei nierengesunden Patienten als auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion scheint die Co-trimoxazolwirkung auf die tubuläre Kreatininsekretion nachweisbar zu sein. Nur die - allerdings retrospektiven - Beobachtungen von Kalowski et al. (22) müssen weiterhin als eine glomeruläre Funktionseinschränkung während der Co-trimoxazoltherapie angesehen werden.

7. Anhang

Prob. Nr.	C-Inulin ml/min		C-Kreat. ml/min		Serumkr. mg/100ml		Kr.-Harn mg/min	
	o. Tag	1o. Tag	o. Tag	1o. Tag	o. Tag	1o. Tag	o. Tag	1o. Tag
1	133	127	-	-	0,63	0,66	-	-
2	112	99	190	177	0,77	0,79	1,91	1,85
3	115	93	189	136	0,64	0,81	1,21	1,01
4	111	125	194	151	0,67	0,70	1,33	1,03
5	119	89	134	85	0,61	1,06	0,82	0,90
6	108	99	96	96	0,72	0,74	0,66	0,69
7	94	104	93	68	0,60	0,95	0,52	0,60
8	124	121	116	109	0,64	0,79	0,72	0,79
9	102	95	107	95	0,94	1,12	1,17	1,24
Mittel- werte	113	106	140	115	0,69	0,84	1,07	1,01
(Median- werte)	112	99	125	102	0,64	0,79	0,99	0,96
p	> 0,05		≤ 0,05		≤ 0,05		> 0,05	

Tab. 1: Co-trimoxazol Langzeitstudie

Inulinclearance (C-Inulin), Kreatininclearance (C-Kreat.), Kreatininkonzentration im Serum (Serumkr.) und Kreatinin-ausscheidung im Harn (Kr.-Harn) bei neun Probanden vor (o. Tag) und am 1o. Tag der Co-trimoxazolgabe. Signifi-kante ($p \leq 0,05$) Unterschiede bei der Kreatininclearance und der Kreatininkonzentration im Serum.

Prob. Nr.	C-Inulin ml/min		C-Kreat. ml/min		Serumkr. mg/100ml		Kr.-Harn mg/min	
	1. Cb.	2. Cb.	1. Cb.	2. Cb.	1. Cb.	2. Cb.	1. Cb.	2. Cb.
1	107	116	113	89	0,65	0,56	0,63	0,43
2	115	101	79	77	0,66	0,64	0,49	0,46
5	113	107	194	179	0,46	0,46	0,97	0,87
6	127	135	185	178	0,56	0,49	0,97	0,82
10	118	103	-	-	1,18	1,21	-	-
11	139	149	143	122	0,59	0,58	0,80	0,67
13	104	103	240	212	0,63	0,56	1,65	1,31
15	120	131	146	122	0,60	0,65	0,84	0,76
17	130	126	160	111	0,59	0,64	0,90	0,69
Mittel- werte	119	119	157	136	0,66	0,64	0,91	0,75
(Median- werte)	118	116	153	122	0,60	0,58	0,97	0,72
p	> 0,05		≤ 0,05		> 0,05		≤ 0,05	

Tab. 2: Co-trimoxazol Kurzzeitstudie (Versuch)

Inulinclearance (C-Inulin), Kreatininclearance (C-Kreat.), Kreatininkonzentration im Serum (Serumkr.) und Kreatinin-ausscheidung im Harn (Kr.-Harn) bei neun Probanden vor (1. Clearancebestimmung = 1. Cb.) und während (2. Clea-
rancebestimmung = 2. Cb.) der Infusion von Co-trimoxa-
zol. Signifikante ($p \leq 0,05$) Unterschiede bei der Kreati-
ninclearance und der Kreatininausscheidung im Harn.

Prob. Nr.	C-Inulin ml/min		C-Kreat. ml/min		Serumkr. mg/100ml		Kr.-Harn mg/min	
	1. Cb.	2. Cb.	1. Cb.	2. Cb.	1. Cb.	2. Cb.	1. Cb.	2. Cb.
3	151	156	151	193	0,50	0,50	0,76	0,98
4	91	114	155	171	0,41	0,36	0,59	0,56
7	127	135	188	168	0,68	0,68	1,31	1,18
8	157	198	235	305	0,40	0,38	0,93	1,12
9	156	148	163	140	0,62	0,60	0,96	0,81
12	135	130	-	-	0,49	0,44	-	-
14	83	79	206	229	0,61	0,56	1,47	1,46
16	128	126	120	120	0,69	0,67	0,87	0,79
18	105	101	97	81	0,67	0,76	0,58	0,54
Mittel- werte	126	132	165	176	0,56	0,55	0,94	0,93
(Median- werte)	128	130	159	170	0,61	0,56	0,90	0,89
p	> 0,05		> 0,05		> 0,05		> 0,05	

Tab. 3: Co-trimoxazol Kurzzeitstudie (Kontrolle)
 Inulinclearance (C-Inulin), Kreatininclearance (C-Kreat.),
 Kreatininkonzentration im Serum (Serumkr.) und Kreatinin-
 ausscheidung im Harn bei neun Probanden vor (1. Clearance-
 bestimmung = 1. Cb.) und während (2. Clearancebestimmung =
 2. Cb.) der Infusion von Propylenglykoll. Keine signifi-
 kanten ($p > 0,05$) Änderungen der Nierenfunktionsparameter.

Versuchsabschnitte <u>ohne</u> Co-trimoxazol	C-Kreat./ C-Inulin	Tub.Sekr. mg/min
Langzeitstudie, 0. Tag	1,24	0,29
Kurzzeit-Kontrolle, 1. Cb. ¹⁾	1,31	0,23
Kurzzeit-Kontrolle, 2. Cb.	1,33	0,21
Kurzzeit-Versuch, 1. Cb. ²⁾	1,32	0,20
Mittelwerte	1,30	0,23

Versuchsabschnitte <u>mit</u> Co-trimoxazol	C-Kreat./ C-Inulin	Tub.Sekr. mg/min
Langzeitstudie, 10. Tag	1,08	0,12
Kurzzeit-Versuch, 2. Cb.	1,13	0,07
Mittelwerte	1,10	0,10

Tab. 4: Clearancequotient und tubuläre Kreatininsekretion
Kreatininclearance/Inulinclearance (C-Kreat./C-Inulin) und tubuläre Kreatininsekretion T_{Kr} (Tub.Sekr.)³⁾ in den Versuchsabschnitten ohne Co-trimoxazol und in den Abschnitten mit Verabreichung von Co-trimoxazol. Hemmung der tubulären Kreatininsekretion unter Co-trimoxazol.

- 1) Kurzzeitstudie-Kontrolle, 1. Clearancebestimmung
- 2) Berechnungen ohne Proband Nr. 10, vgl. Tab. 2
- 3) Berechnungen vgl. Abschn. 3.8.

Autoren	Pat.-Anzahl	Dosis (Tabl.)	Therapiedauer (die)	Serumkreatinin mg/100ml		Kreatininanstieg mg/100ml	%	Kreat.-clearance %-Abfall
				vorher	während			
Kalowski (22)	16	1-4	2-320	3,0	5,6	+2,6	+86,7	-46
Horn (17)	81	4	10	0,945	1,06	+0,115	+12,2	-11
(a)	25	4	10	2,67	2,43	-0,24		
(b) - Kontrolle	24	Placebo	10	2,63	2,12	-0,57		
Tasker (37)	17	2-4	10	4,5	4,6	+0,1		
Berglund (2)	21	4	12	0,85	1,07	+0,22	+25,9	-21
Rosenfeld (31)	18	2	60-80	0,76	0,73	-0,03		
Unsere Langzeitst.	9	4	10	0,69	0,84	+0,15	+21,7	-18

Tab. 5:

Ergebnisse der verschiedenen Autoren über das Verhalten der Kreatininkonzentration im Serum unter einer Co-trimoxazoltherapie. (Berechnung des prozentualen Abfalls der Kreatininclearance (Kreat.-clearance, %-Abfall) aus dem Anstieg der Kreatininkonzentration im Serum, vgl. Abschn. 1. 1.)(1 Tabl. 2 1 Tabl. Co-trimoxazol, vgl. Abschn. 3.9.).

Autoren	Pat.-An- zahl	Dosis (Tabl.)	Therapie- dauer (die)	Kreatininclearance ml/min		Kreatinin- clearance %-Abfall
				vorher	während	
Kalowski (22)	16	1-4	2-320	39,7	16,3	-59
Rosenfeld (31)	18	2	60-80	99,0	110,7	
Berglund (2)	2	4	12	89,0	76,2	-15
Unsere Langzeitst.	9	4	10	140	115	-18
Unsere Kurzzeitst.	9	Infu- sion	0,1	157	136	-13

Tab. 6:

Ergebnisse der verschiedenen Autoren über das Verhalten der Kreatininclearance unter einer Co-trimoxazoltherapie. (1 Tabl. $\hat{=}$ 1 Tabl. Co-trimoxazol, vgl. Abschn. 5.9.).

8. Literaturverzeichnis

1. Daethke R, Golde G, Gahl G: Sulphamethoxazole/trimethoprim: Pharmacokinetic studies in patients with chronic renal failure. *Europ J clin Pharmacol* 4: 233-240, 1972
2. Berglund F, Killander J, Pompeius R: Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on the renal excretion of creatinine in man. *J Urol* 114: 802-808, 1975
3. Brod J, Sirota JH: The renal clearance of endogenous 'creatinine' in man. *J Clin Invest* 27: 645-654, 1948
4. Brumfitt W, Pursell R: Double blind trial to compare ampicillin, cephalexin, co-trimoxazole and trimethoprim in the treatment of urinary infection. *Brit med J*, ii: 673-676, 1972
5. Bucht H: Examination of the renal plasma flow by means of para-amino-hippuric acid (PAH) using one intramuscular injection. *Scand J Clin Lab Invest* 1: 126, 1949
6. Crawford B: Depression of the exogenous creatinine/inulin or thiosulfate clearance ratios in man by diodrast and p-aminohippuric acid. *J Clin Invest* 27: 171-175, 1948
7. Csonka GW, Knight GJ: Therapeutic trial of trimethoprim as a potentiator of sulphonamides in gonorrhoea. *Br J vener Dis* 43: 161-165, 1967
8. Deutsch E, Geyer G, et al: *Laboratoriumsdiagnostik Normalwerte und Interpretationen*. 1. Auflage. Berlin, Verlag August Steinkopf, 1969
9. *Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen*. 7. Ausgabe. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1975
10. Doolan CP, Alpen El, Theil GB: A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med* 32: 65-75, 1962
11. Dubach UC, Metz I, Schmid P: Serum-Kreatininwerte bei 2258 arbeitstätigen Personen verschiedenen Alters und Geschlechts. *Klin Wschr* 45: 621-629, 1967
12. Dubois EF, Dubois D. *Arch intern Med* 17: 863, 1921

13. Enger E, Belgen EM: The relationship between endogenous creatinine clearance and serum creatinine in renal failure. Scand J Clin Lab Invest 16: 273, 1964
14. Goldman R: Creatinine excretion in renal failure. Proc Soc Exp Biol 85: 446-448, 1954
15. Heierli C, Thölen H, Bartels H: Schätzung des Glomerulumfiltrats durch das Serum-Kreatinin. Dtsch med Wschr 97: 67-70, 1972
16. Henning R, Werkö L: The potassium-retaining effect of moduretic. Läkartidnigen 71: 3393, 1974
17. Horn B, Cottier p: Kreatininkonzentration im Serum vor und unter Behandlung mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Bactrim). Schweiz med Wschr 104: 1809-1812, 1974
18. Immich H: Medizinische Statistik, Eine Einführungsvorlesung. 1. Aufl. Stuttgart, F.K. Schattauer Verlag GmbH, 1974
19. Jones JD, Burnett PC: Implication of creatinine and gut flora in the uremic syndrome: Induction of "creatinase" in colon contents of the rat by dietary creatinine. Clin Chem 18: 280, 1972
20. Jones JD, Burnett PC: Creatinine metabolism in humans with decreased renal function: Creatinine deficit. Clin Chem 20: 1204-1212, 1974
21. J Infect Dis, Supplement, 128. Session on trimethoprim-sulfamethoxazole
22. Kalowski S, Nanra RS, Mathew TH, Kincaid-Smith P: Deterioration in renal function in association with cotrimoxazole therapy. Lancet, i: 394-397, 1973
23. Kaplan SA, Weinfeld RE, Abruzzo CW, et al: Pharmacokinetic profile of trimethoprim-sulfamethoxazole in man. J Infect Dis, Suppl, 128: 547-555, 1973
24. Knoll E, Stamm D: Spezifische Kreatininbestimmung im Serum. Z klin Chem 8: 582-587, 1970
25. Mertz DP, Sarre H, Cremer Z: über den diagnostischen

- Wert semiquantitativer Nierenfunktionsproben. Klin Wschr 40: 687-692, 1962
26. Pitts RF: Physiology of the kidney and body fluids. Second edition. Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc., 1972
 27. Reeves DS, Faiers MC, Parcell RE, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole; comparative study in urinary infection in hospital. Brit med J, i: 541-544, 1969
 28. Reubi F: Nierenkrankheiten. Bern, Hans Huber Verlag, 1970
 29. Richterich R: Klinische Chemie, Theorie und Praxis. 3. Aufl. Basel, S. Krager AG, 1971
 30. Rieder J: Quantitative determination of the bacteriostatically active fraction of the sulfonamides and the sum of their inactive metabolites in the body fluids. Chemotherapy 17: 1-21, 1972
 31. Rosenfeld JB, Najenson T, Grosswater Z: Effect of long-term co-trimoxazole therapy on renal function. Med J Aust 2: 546-548, 1975
 32. Ryd-Kjellén E, Eriksson L, Aberg B, et al: Emepronium bromide (cetiprin) and kidney function. A controlled clinical investigation. Opusc Med 18: 111-115, 1973
 33. Selkurt EE, Wathen RL, Santos-Martinez J: Creatinine excretion in the squirrel monkey (*Saimiri Sciureus*). Fed Proc 26: 266, 1967
 34. Shannon JA: The renal excretion of creatinine in man. J Clin Invest 14: 403-410, 1935
 35. Slatopolsky E, Lubowitz H, Shankel S, et al: Glomerular filtration rate. JAMA 199: 100-104, 1967
 36. Smith HW: The Kidney, Structure and function in health and disease. Fourth printing. New York, Oxford University Press, 1964
 37. Tasker PR, MacGregor GA, de Wardener HE, et al: Use of co-trimoxazol in chronic renal failure. Lancet, i: 1216-1218, 1975

38. Wren BG: Double blind trial comparing trimethoprim-sulphamethoxazole (Bactrim) with ampicillin in treating urinary infections. Med J Aust i: 261-263, 1972

Herrn Prof. Dr. med. Richard Baethke und Herrn Prof. Dr. med. Michael Kessel danke ich für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Dr. med. habil. Peter Froese für die hilfreiche und tatkräftige Unterstützung während der Arbeit. Genauso herzlich ist mein Dank an Frau Vera Fehr und Frau Waltraud Glaser für die exakte und sorgfältige Durchführung der labortechnischen Bestimmungen.

Lebenslauf

Geboren: 1. 11. 1948 in Jena

Mutter: Katharina Bräutigam, geb. Bochow

Vater: Dr. rer. nat. Georg Bräutigam

1954 - 1958: Besuch der Grundschule, Braunschweig

1958 - 1968: Besuch des Martino-Katharineums,
Gymnasium, Braunschweig

19. 6. 1968: Abitur

April 69: Beginn des Medizinstudiums an der
Freien Universität Berlin

13. 3. 1970: Naturwissenschaftliche Vorprüfung an
der Freien Universität Berlin

17. 9. 1971: Ärztliche Vorprüfung an der Freien
Universität Berlin

Aug. 72 - Juli 73: Fulbright-Stipendium, Indianapolis,
USA

23. 2. 1976: Ärztliche Prüfung an der Freien Uni-
versität Berlin

April 76 - Juni 76: Medizinalassistent, Klinikum Westend,
Berlin

seit 1. 10. 1976: Medizinalassistent, St. Raphaelstift,
Ostercappeln

DISSERTATIONSDRUCK MONATH

Wichurastr. 58c Tel. 030/7754776/77 1 Berlin 46